

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Universität Mainz
(Direktor: Prof. Dr. G. Kuschinsky)

**Über den Wirkungsmechanismus des
p-Hydroxybenzaldehyd-
monoguanylhydrazon**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen
Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
RUDI HALBACH
aus Kirchberg

Mainz 1967

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Universität Mainz
(Direktor: Prof. Dr. G. Kuschinsky)

Über den Wirkungsmechanismus des
p-Hydroxybenzaldehyd-
monoguanylhydrazon

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen
Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
RUDI HALBACH
aus Kirchberg

Mainz 1967



Dekan:

Prof. Dr. Diethelm

Referent:

Prof. Dr. G. Kuschinsky

Tag der mündlichen Prüfung 3.6.67

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung	1
II. Methodik	5
1. Vorhof - Kontraktionsamplitude	5
2. Vorhof - Frequenz	7
3. Glatte Muskel	8
4. Blutdruck	9
III. Ergebnisse	11
1. Isolierte Vorhöfe	11
A. Inotrope Wirkung	11
B. Einfluß von Pharmaka auf die inotropen Wirkungen von p-HBM und Tyramin	23
C. Chronotrope Wirkung von p-HBM und Tyramin und ihre Beeinflußbarkeit	28
2. Glatte Muskel	34
A. p-HBM- und Tyraminwirkung	34
B. Einfluß von Pharmaka auf die Wirkungen von p-HBM und Tyramin am Jejunum	37
3. Blutdruck	43
A. p-HBM- und Tyraminwirkung	43
B. Einfluß von Pharmaka auf die Wirkungen von p-HBM und Tyramin am Katzenblutdruck	45
IV. Diskussion	47
V. Zusammenfassung	56
VI. Literatur	58



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I. Einleitung

Die Bisguanylhydrazone stellen eine neue Gruppe herzwirksamer Substanzen dar. KRONEBERG u. Mitarb. (1964) berichteten über die digitalisähnliche Wirkung von Bisguanylhydrazonen verschiedener Steroide. EHMER u. Mitarb. (1964a) stellten eine Hypothese für die Strukturwirkungsbeziehungen der Bisguanylhydrazone und Herzglykoside auf.

Es konnte zunächst am Progesteronbisguanylhydrazon (Progesteronbiguazon) gezeigt werden, daß strukturelle Gemeinsamkeiten zwischen den Herzglykosiden und dem Progesteronbiguazon bestehen. Ein Herzglykosidmolekül besitzt eine konjugierte Doppelbindung im ungesättigten Lactonring, dieser entspricht eine konjugierte Doppelbindung im Guanylhydrazonrest des Progesteronbiguazon (am Kohlenstoffatom 20); dem elektronegativen Sauerstoffatom der Glykoside bzw. Genine am Kohlenstoffatom 3 entspricht eine konjugierte Doppelbindung des Guanylhydrazonrestes in Stellung 3. Für eine herzoglykosidartige Wirkung sollen deshalb zwei elektronendichte Stellen nötig sein, gegeben durch die konjugierten Doppelbindungen, die in einem bestimmten Abstand voneinander isoliert vorliegen.

Diese Annahme wurde dadurch bestätigt, daß eine herzoglykosidartige Wirkung auch bei solchen Bisguanyl-

hydrazonen nachgewiesen wurde, bei denen das Steroidgerüst als Träger für die elektronendichten Stellen durch aliphatische Ketten oder ein aromatisches Ringsystem ersetzt wurde (EHMER u. Mitarb. 1964b). Am Beispiel der aliphatischen Bisguanylhydrazone konnte eine Abhängigkeit der Wirkung vom Abstand zwischen den beiden elektronendichten Stellen gezeigt werden.

HALBACH, KUSCHINSKY, MUTSCHLER und WOLLERT (1966) berichten über Bisguanylhydrazone von aromatisch-aliphatischen Diketo-Äthern. Es wurden zwei homologe Reihen von Phenylalkylätherderivaten synthetisiert und zwar im Phenylring unsubstituierte Verbindungen und im Ring monomethyl- bzw. dibrom-substituierte Derivate. Die unsubstituierten Substanzen wirkten indirekt sympathomimetisch. Durch die Einführung einer Methylgruppe z.B. in den Ring schlägt die Wirkungsart um, die substituierten Verbindungen wirken herzglykosidartig.

Damit sind erstmals Bisguanylhydrazone mit indirekt sympathomimetischer, tyraminartiger Wirkung beschrieben. Die unterschiedliche Wirkungsart wurde mit der Elektronenkonfiguration der Substanzen erklärt. Bei den unsubstituierten Derivaten wird die Resonanz in dem ringbenachbarten Guanylhydrazonrest gestört, es liegt somit nur eine isolierte Doppelbindung in der aliphatischen Seitenkette vor.

Durch den induktiven Effekt der Methylgruppe wird die Resonanz im Ring beeinflusst, so daß sich auch in dem ringbenachbarten Guanylhydrazonrest eine isolierte konjugierte Doppelbindung ausbilden kann. Dies war ein weiterer Hinweis dafür, daß für eine herzoglykosidartige Wirkung zwei isolierte elektronendichte Stellen nötig sind.

Alle bisher untersuchten Monoguanylhydrazone von Steroiden und aromatischen sowie aliphatischen Ketonen wirken auf isolierte Vorhöfe von Meerschweinchen und Ratten negativ inotrop (KUSCHINSKY, LÜLLMANN u. WOLLERT 1964 und unveröffentlichte Befunde). Im Gegensatz zu diesen wirkt das Monoguanylhydrazon des p-Hydroxybenzaldehyds positiv inotrop. Hinsichtlich dieser Wirkung verhält sich diese Substanz wie die Bisguanylhydrazone. Die Frage, um welche Art von Wirkung es sich hierbei handelt, könnte rein theoretisch aus den oben angestellten Überlegungen über die Molekülstruktur der Verbindung beantwortet werden. Da nur eine isolierte konjugierte Doppelbindung vorliegt, müßte die Verbindung sympathomimetisch wirken. Am Herzen würde sich neben dem positiv inotropen Effekt ein Frequenzanstieg zeigen müssen. Zudem müßte die Substanz dann außer am Herzen auch am glatten Muskel und am Blutdruck die für die Sympathomimetica charakteristischen Wirkungen entfalten.

Die vorliegende Arbeit wird darüber berichten, wie an den verschiedenen Systemen der Wirkungsmechanismus des p-Hydroxybenzaldehyd-Monoguanylhydrazon* untersucht wurde. Die Strukturformel ist in Abb. 1 dargestellt.

* Abkürzung: p-HBM

p-Hydroxybenzaldehyd-monoguanylhydrazonnitrat

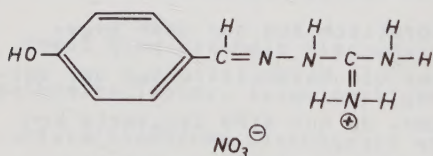


Abb. 1

Strukturformel des p-Hydroxybenzaldehydmonoguanylhydrazonnitrat (p-HBM).

II. Methodik

1. Vorhof - Kontraktionsamplitude

Männliche und weibliche Meerschweinchen von 230-380 g wurden durch Nackenschlag getötet und entblutet. Nach sofortiger Excision des Herzens wurden die Vorhöfe präpariert und in einem Organbad von 70 ml Tyrodelösung aufgehängt, die von einem Gasgemisch aus 95% O₂ und 5% CO₂ durchströmt und bei einer Temperatur von 34° Celsius gehalten wurde.

Die Registrierung der Kontraktionen erfolgte isotonisch auf einem Rußkymographion mittels eines Strohhalm-schreibhebels. Der vordere Hebelarm hatte eine Länge von 24 cm und war 5 cm vor der Drehachse mit 2 g belastet. Die Länge des hinteren Hebelarmes betrug 10 cm bei einer Belastung von 2 g 4 cm hinter der Drehachse. Innerhalb enger Grenzen wurden diese Verhältnisse, je nach Muskel, variiert. Die Zeitschreibung erfolgte in Minuten.

Die Vorhöfe schlugen entweder spontan oder wurden durch Rechteckimpulse mit einer Frequenz von 100 bis 200 Impulsen pro Minute und einer Impulsdauer von 0,8 msec gereizt.

Die Substanz p-HBM wurde unter leichtem Erwärmen in Wasser gelöst und in Konzentrationen von 10⁻² bzw. 10⁻³ g/ml bei +2° Celsius im Kühlraum aufbewahrt.

Die Substanz wurde in einem Konzentrationsbereich von $5 \cdot 10^{-7}$ bis 10^{-4} g/ml gegeben. Die ersten Substanzgaben erfolgten, nachdem die Vorhöfe eine konstante Kontraktionsamplitude erreicht hatten. Nach einmaligem Spülen wurde Substanz erst wieder gegeben, wenn ein gleichmäßiger Vorlauf von 10 Minuten registriert war. Im allgemeinen wurden aufsteigende Konzentrationen gegeben.

Im Text wurden die Werte zumeist in mol ausgedrückt. Das Molekulargewicht der p-HBM-Base, Summenformel: $C_8H_4N_2O$, beträgt 178,200. Der Faktor für die Umrechnung von g/ml-Werten in molare, auf die Base bezogene Konzentrationen, ist $1000 : 178,200 = 5,61$.

Die Veränderungen der Kontraktionsamplitude wurden in Prozent des eine Minute vor Substanzgabe bestehenden Ausgangswertes ausgedrückt. Gemessen wurden die Effekte, die sich 2 Minuten und 15 Minuten nach Substanzzusatz ergeben hatten.

Bei Versuchen mit Tyramin wurde im gleichen Konzentrationsbereich wie oben gearbeitet. Die Tyraminbase hat ein Molekulargewicht von 137,18. Der Faktor für die Umrechnung von g/ml in molare, auf die Base bezogene Konzentrationen beträgt $1000 : 137,18 = 7,29$. Die folgenden Konzentrationen wurden konstant verwendet:

$7,5 \cdot 10^{-7}$ g/ml entsprechend $5,47 \cdot 10^{-6}$ m
 10^{-6} g/ml entsprechend $7,29 \cdot 10^{-6}$ m
 $2,5 \cdot 10^{-6}$ g/ml entsprechend $1,82 \cdot 10^{-5}$ m
 $5 \cdot 10^{-6}$ g/ml entsprechend $3,65 \cdot 10^{-5}$ m und so fort bis
 10^{-4} g/ml entsprechend $7,29 \cdot 10^{-4}$ m

Nur ausnahmsweise wurden auch andere Konzentrationen angewendet.

Dichlorisoproterenol (DCI) wurde zunächst nach einer Einwirkungszeit von 15 Minuten wieder ausgespült. Der zweite DCI-Zusatz erfolgte 5 bis 10 Minuten vor p-HBM- bzw. Tyramingabe. Die Konzentration von DCI betrug jeweils $5 \cdot 10^{-6}$ g/ml.

Hexamethonium wurde in einer Konzentration von $2 \cdot 10^{-4}$ g/ml 10 bis 20 Minuten vor p-HBM bzw. Nicotin zugesetzt. Die Vorbehandlung der Tiere mit Reserpin erfolgte 24 Stunden vor Versuchsbeginn durch eine Injektion von 3 mg/kg Reserpin i.p.

2. Vorhof - Frequenz

Bei sonst gleicher Versuchsanordnung wie oben wurde die Kontraktionsamplitude mittels eines Dehnungsmeßstreifens (Grass FT 03) auf einen Direktschreiber (Hellige Helco Scriptor) isometrisch registriert. Das Gerät ermöglicht eine Auflösung der Kontraktionsfolge, so daß die einzelnen Kontraktionen ausgezählt werden können.

Die Vorhöfe schlugen spontan. Sowohl p-HBM als auch Tyramin wurden in Konzentrationen bis 10^{-5} g/ml zugesetzt.

Die Frequenzänderungen wurden in Prozent des Kontrollvorlaufes ausgedrückt. Die Frequenzzunahme wurde 1 Minute, 3 Minuten, 5 Minuten und 10 Minuten nach Zusatz der Substanz ausgezählt. Die Frequenzwerte beziehen sich auf ein Intervall von 10 Sekunden.

Die Tyrodelösung hatte folgende Zusammensetzung (Angaben in Gramm):

NaCl 8,0; KCl 0,2; $MgCl_2$ 0,1; $CaCl_2$ 0,2; $NaHCO_3$ 1,0;
 NaH_2PO_4 0,05; Glucose 1,0; Aqua dest. ad 1000 ml.

3. Glatte Muskel

Verwendet wurden 2 bis 3 cm lange Abschnitte des Jejunums von Kaninchen (1,5 - 2,5 kg) beiderlei Geschlechts. Die Präparate wurden von Mesenterialanhängen befreit und in Carbogen-durchströmter Tyrodelösung gleicher Zusammensetzung wie oben aufgehängt.

Die Kontraktionen wurden mit Schwedenhebel (Belastung 1 g) auf Rußkymographien registriert.

Vor der ersten Substanzzugabe wurde die Badlösung mehrfach gewechselt, bis Tonus und Kontraktionsamplitude gleichmäßig blieben. Das Ausspülen der Substanz erfolgte durch einmaligen Wechsel der Badflüssigkeit.

Ein gleichmäßiger Vorlauf von 5 bis 10 Minuten vor der nächstfolgenden Substanzgabe wurde abgewartet. Die Abnahme der Kontraktionsamplitude wurde in % des 1 Minute vor Substanzgabe bestehenden Ausgangswertes ausgedrückt. Die Ablesung erfolgte 3 bis 5 Minuten nach Substanzzusatz.

Nethalid wurde in einer Konzentration von $5 \cdot 10^{-6}$ bis 10^{-5} g/ml 5 bis 10 Minuten vor der Substanzgabe der Badflüssigkeit zugesetzt, Hexamethonium in Konzentrationen von 10^{-4} , $2 \cdot 10^{-4}$ und 10^{-3} g/ml mit dem Badwechsel zugleich gegeben.

Zur Reserpinvorbehandlung erhielten die Tiere 42 Stunden vor Versuchsbeginn eine erste Injektion von 1 mg/kg Reserpin i.v. und 18 Stunden vor Beginn des Versuchs eine weitere i.v.-Injektion von 0,5 mg/kg Reserpin.

4. Blutdruck

Verwendet wurden Katzen im Gewicht von 2,5 bis 3 kg. Sie wurden mit 2 ml/kg eines Gemisches von Chloralose (2%) und Urethan (25%) durch intraperitoneale Injektion narkotisiert. Meist war eine tiefe Narkose 1 bis 2 Stunden nach Injektion erreicht.

Zur Messung des Blutdrucks wurde die A. carotis präpariert und durch eine Kanüle mit einem Quecksilbermanometer verbunden, das die Schwankungen auf ein

Rußkymographion übertrug. Bei einigen Tieren wurde eine künstliche Beatmung durch trachealen Anschluß an eine Starling-Pumpe (Hubraum 40 ml, 20 Umdrehungen pro Minute) vorgenommen. Zur Gerinnungshemmung wurden 1 mg Heparin in die V. femoralis injiziert.

Die Substanzgaben erfolgten ebenfalls durch die kanülierte V. femoralis. Es wurde mit physiologischer Kochsalzlösung nachgespült und damit die Kanüle durchgängig und die Injektionsvolumina konstant gehalten. Die verwendeten Lösungen von p-HBM und Tyramin hatten eine Konzentration von 10^{-2} g/ml. Es wurden demnach z.B. 0,5 ml injiziert, wenn 5 mg der Substanz verabreicht werden sollten. Hexamethonium und Cocain wurden 15 bis 20 Minuten vor Gaben von Nicotin, Tyramin und p-HBM injiziert.

Verwendet wurden folgende Substanzen: p-Hydroxybenzaldehyd-guanylhydrazon-nitrat^{*}; Tyramin-HCl (C.H. Boehringer Sohn, Ingelheim); Nicotintartrat⁺ (E. Merck, Darmstadt); Reserpin ("Serpasil-Amp.", Ciba A.G., Basel); 1-(3,4-Dichlorphenyl)-2-isopropylaminoäthanol-HCl⁺ (Dichlorisoproterenol, DCI), (Eli Lilly u. Co., Indianapolis); Pronethalol-HCl⁺ (Nethalid, I.C.I.); Hexamethonium-jodid⁺ (E. Merck, Darmstadt) und Cocain.

Die mit ⁺ versehenen Substanzen wurden vor jedem

^{*} von Herrn Priv.Do. Dr. E. Mutschler im Pharmazeutischen Institut der Universität Mainz hergestellt.

Versuch frisch angesetzt. Die Stammlösungen der übrigen Substanzen konnten mehrere Wochen ohne Verlust ihrer Wirkung aufbewahrt werden. Konzentrations-Angaben in g/ml beziehen sich immer auf die Salze, molare Angaben auf die Basen.

Die Versuchsergebnisse wurden nach den üblichen Standardmethoden statistisch ausgewertet. Für den linearen Teil der Konzentrationswirkungskurven wurden Regressionen berechnet (SNEDECOR 1950). Außerdem werden Mittelwerte $\pm$ mittlerer Fehler des Mittelwertes angegeben (LORD 1947; SNEDECOR 1950).

III. Ergebnisse

1. Isolierte Vorhöfe

A. Inotrope Wirkung

p-HBM bewirkte eine Zunahme der Kontraktionsamplitude* an isolierten Meerschweinchenvorhöfen. In der Regel war die maximale Steigerung 2 Minuten nach Zugabe der Substanz erreicht, um danach zuerst schnell, dann langsamer abzufallen (Abb. 2, S. 12). Die untere Grenzkonzentration, die gerade noch einen deutlichen Effekt ergab, lag bei $2,81 \cdot 10^{-6}$ m. Nur bei einem Versuch begann der Anstieg bei noch niedrigeren Konzentrationen. Einige Vorhöfe dagegen reagierten auf die erwähnte Konzentration nicht bzw. äußerst schwach.

* Abkürzung: KA

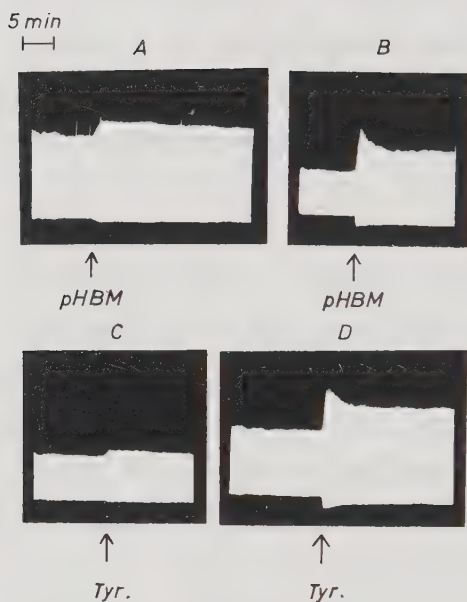


Abb. 2

Isotonisch registrierte Zunahme der Kontraktionsamplitude von isolierten Meerschweinchenvorhöfen nach Zusatz von p-HBM und Tyramin.

A $3,93 \cdot 10^{-6}$ m p-HBM

B $1,12 \cdot 10^{-4}$ m p-HBM

C $7,29 \cdot 10^{-6}$ m Tyramin

D $1,82 \cdot 10^{-4}$ m Tyramin

Die nächsthöheren Konzentrationen unterschieden sich in ihrer Wirkung häufig von dem Effekt des Schwellenwertes nur unwesentlich (Abb. 2, A, S. 12). Die Regel, daß der maximale Effekt nach 2 Minuten erreicht war, wurde bei diesen Anfangskonzentrationen öfter durchkreuzt und zwar auch dann, wenn eine höhere Erstkonzentration, z.B. $1,12 \cdot 10^{-5}$ m, gewählt wurde; es erfolgte nämlich ein langsam zunehmender Anstieg der Kontraktionsamplitude, der nach etwa 20 Minuten abgeschlossen war. Diese an das Verhalten der Herzglykoside erinnernde Erscheinung war jedoch, wie bereits betont, nicht durchgehend zu beobachten. Eine mehr als nur geringfügige KA-Zunahme, wie sie in diesen niederen Konzentrationsbereichen verzeichnet wurde, begann im allgemeinen zwischen den Konzentrationen von $5,61 \cdot 10^{-6}$ m und $1,12 \cdot 10^{-5}$ m bzw. ein Schritt danach, zwischen $1,12 \cdot 10^{-5}$ m und $1,68 \cdot 10^{-5}$ m (s. Abb. 5, A, S. 24). Weitere Erhöhung der Konzentrationen führte zu weiteren KA-Anstiegen, bis bei $4,49 \cdot 10^{-5}$ ein Gipfel erreicht war. Es liegt also eine konzentrationsabhängige Steigerung der KA im Bereich von $2,81 \cdot 10^{-6}$ m (14,4%) bis $4,49 \cdot 10^{-5}$ m (50,8%) vor (s. Abb. 3, S. 14). In einzelnen Fällen wurden maximale Reaktionen der Vorhöfe noch bis $1,12 \cdot 10^{-4}$ m registriert (s. Abb. 2, B, S. 12).

Bei höheren Konzentrationen wurden die KA-Anstiege zunehmend geringer, bis zu einem Grenzwert hin, nach

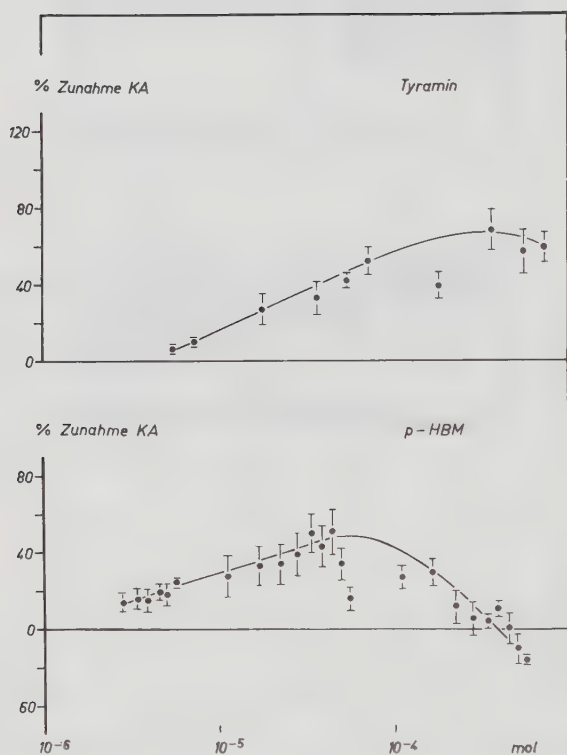


Abb. 3

Zunahme der Kontraktionsamplitude von isolierten Meer-
schweinchenvorhöfen nach Gabe von Tyramin und p-HBM
in Prozent der Ausgangsamplitude (Vorlauf = 100%).

Die Werte stellen $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$ dar.

dem sogar ein negativ inotroper Effekt zu beobachten war. Diese Grenze war nicht bei allen Versuchen gleich, oft lag sie schon bei $2,24 \cdot 10^{-4}$ m, besonders dann, wenn das Intervall sich folgender Konzentrationen klein gehalten wurde und folglich der Muskel nacheinander vielen hohen Konzentrationen ausgesetzt war. Im allgemeinen aber erfolgte eine Abnahme der KA gegenüber ihrem Ausgangswert von Konzentrationen zwischen $3,37 \cdot 10^{-4}$ m und $5,05 \cdot 10^{-4}$ m an.

Die graphische Darstellung dieser Verhältnisse findet sich in Abb. 3, S. 14. Die zugrundeliegenden Werte sind die nach 15 Minuten abgelesenen, in Prozent der Ausgangsamplitude ausgedrückten Zunahmen der KA, wie sie nach den einzelnen Konzentrationen auftraten. Dabei ergaben sich folgende Mittelwerte mit ihren mittleren Abweichungen:

Bei $2,81 \cdot 10^{-6}$ m	$14,4 \pm 4,2$ (n=5)
" $3,37 \cdot 10^{-6}$ m	$17,4 \pm 4,6$ (n=5)
" $3,39 \cdot 10^{-6}$ m	$15,3 \pm 5,6$ (n=6)
" $4,49 \cdot 10^{-6}$ m	$19,2 \pm 4,2$ (n=6)
" $5,05 \cdot 10^{-6}$ m	$17,6 \pm 6,0$ (n=7)
" $5,61 \cdot 10^{-6}$ m	$24,7 \pm 3,3$ (n=11)
" $1,12 \cdot 10^{-5}$ m	$28,0 \pm 11,0$ (n=8)
" $1,68 \cdot 10^{-5}$ m	$33,2 \pm 10,0$ (n=11)
" $2,24 \cdot 10^{-5}$ m	$34,3 \pm 10,5$ (n=6)
" $2,81 \cdot 10^{-5}$ m	$39,2 \pm 11,2$ (n=9)

Bei $3,37 \cdot 10^{-5}$ m	$50,2 \pm 9,8$ (n=7)
" $3,93 \cdot 10^{-5}$ m	$42,5 \pm 10,3$ (n=10)
" $4,49 \cdot 10^{-5}$ m	$50,8 \pm 11,2$ (n=9)
" $5,05 \cdot 10^{-5}$ m	$34,2 \pm 8,2$ (n=13)
" $5,61 \cdot 10^{-5}$ m	$15,7 \pm 5,6$ (n=9)
" $1,12 \cdot 10^{-4}$ m	$26,9 \pm 5,4$ (n=10)
" $1,68 \cdot 10^{-4}$ m	$30,4 \pm 7,1$ (n=16)
" $2,24 \cdot 10^{-4}$ m	$11,6 \pm 7,3$ (n=5)
" $2,81 \cdot 10^{-4}$ m	$5,8 \pm 9,5$ (n=4)
" $3,37 \cdot 10^{-4}$ m	$3,8 \pm 3,5$ (n=11)
" $3,39 \cdot 10^{-4}$ m	$11,0 \pm 4,1$ (n=10)
" $4,49 \cdot 10^{-4}$ m	$0,6 \pm 7,0$ (n=11)
" $5,05 \cdot 10^{-4}$ m	$-9,6 \pm 6,8$ (n=7)
" $5,61 \cdot 10^{-4}$ m	$-16,0 \pm 2,0$ (n=9)

Die mittleren Fehler der Mittelwerte wurden nach LORD (1947) errechnet. Für die Konzentration von $2,81 \cdot 10^{-6}$ m heißt das: 27 (höchste Zahl) - 5 (niedrigste Zahl) = 22; $22 : 5,2$ (Tabelle nach LORD bei n = 5) = 4,2.

Bei einer Anzahl n von Einzelwerten größer als 12 wurde die Streuung nach folgender Formel berechnet (SNEDECOR 1950):

$$SAQ = (x_i - \bar{x})^2 = \sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}$$

$$s_{\bar{x}}^2 = \frac{SAQ}{n(n-1)}$$

$$s_{\bar{x}} = \sqrt{\frac{SAQ}{n(n-1)}}$$

Für die Werte bei der Konzentration von $5,05 \cdot 10^{-5}$ m bedeutet das (X = Einzelwerte in % KA-Zunahme):

$$\sum X = 445; \quad X^2 = 25\,757;$$

$$(\sum X)^2 = 198\,025; \quad n = 13; \quad SAQ = \frac{25\,757}{13} = 1981,27$$

$$s_x^2 = \frac{198\,025 - \frac{(\sum X)^2}{n}}{n-1} = \frac{198\,025 - 1524,31}{12} = 8,2$$

$$s_x = 2,846$$

Es läßt sich aus der unteren Kurve der Abb. 3, S. 14 der erwähnte allmähliche Anstieg der KA ersehen, ferner das Erreichen eines Gipfelwertes bei $4,49 \cdot 10^{-5}$ m und der relativ plötzliche Abstieg, der die KA schon bald unter die Basisamplitude zurückführte. Schon hier fällt bei einem Blick auf die Tyraminkurve (oben) die Ähnlichkeit der Effekte beider Substanzen auf.

Jenseits der in der Abb. 3, S. 14 verzeichneten Werte fiel bei extrem hohen Konzentrationen (dem 4- bis 5-fachen von $5,61 \cdot 10^{-4}$ m) die KA binnen 2 bis 5 Minuten auf den Wert 0. Diese Blockade jeglicher Aktion war nach einmaligem Spülen reversibel, es setzte eine langsame Erholung ein, die Kontraktionsamplitude nahm wieder zu.

Ausnahmslos waren nach hohen Konzentrationen, die sich bereits negativ inotrop auswirkten, die Wirkungen kleinerer Konzentrationen aufgehoben; kamen dagegen

letztere erst nach einem Intervall von einer Stunde zur Anwendung, so zeigte sich, daß der Muskel inzwischen seine ursprüngliche Ansprechbarkeit wiedererlangt hatte.

Nach hohen Konzentrationen, ab $3,37 \cdot 10^{-4}$ m, traten "Spüleffekte" auf: die Amplitude stieg steil an und erreichte zunehmend langsamer ihren Ausgangswert.

Sofort zu Anfang eines Versuches angewandte hohe Konzentrationen (etwa $5,61 \cdot 10^{-4}$ m) bewirkten einen maximalen Anstieg der KA, eine Wiederholung derselben hohen Konzentration hatte einen Abfall der KA unter den Ausgangswert zur Folge, wie er am Ende einer Konzentrationsreihe auch auftrat (s.o.).

Bei Tyramin (Literaturübersicht siehe MUSCHOLL 1963) wurde ein erster positiv inotroper Effekt ziemlich konstant bei einer Konzentration von $5,47 \cdot 10^{-6}$ m beobachtet (6%). In gleicher Weise wie bei p-HBM war das Maximum der Wirkung nach 2 Minuten erreicht (Abb. 2, C u. D, S. 12). Ein im Vergleich zur vorhergehenden Konzentration besonders deutlicher Anstieg der KA zeigte sich bei Konzentrationen von $1,82 \cdot 10^{-5}$ m (vgl. Abb. 2, C, S. 12 mit Abb. 5, B, S. 24). Ein Maximum wurde bei Konzentrationen von $3,65 \cdot 10^{-4}$ m erreicht (68%). Die konzentrationsabhängige Steigerung der KA liegt also in einem größeren Bereich als bei p-HBM. (Zum Vergleich der beiden Substanzen s. Abb. 3, S. 14). Der folgende

Abfall bei weiter steigenden Konzentrationen geschah langsamer als nach p-HBM. Für die Konzentrationswirkungskurve von Tyramin der Abb. 3, S. 14 wurde wieder von den nach 15 Minuten abgelesenen Werten (s. S. 15) ausgegangen. Es ergaben sich folgende Mittelwerte und mittlere Fehler der Mittelwerte:

Bei $5,47 \cdot 10^{-6}$ m	$6,0 \pm 0,97$	(n=5)
" $7,29 \cdot 10^{-6}$ m	$9,8 \pm 2,2$	(n=8)
" $1,82 \cdot 10^{-5}$ m	$27,4 \pm 8,3$	(n=5)
" $3,65 \cdot 10^{-5}$ m	$32,5 \pm 8,4$	(n=6)
" $5,47 \cdot 10^{-5}$ m	$41,8 \pm 3,7$	(n=5)
" $7,29 \cdot 10^{-5}$ m	$51,8 \pm 6,2$	(n=5)
" $1,82 \cdot 10^{-4}$ m	$39,2 \pm 7,2$	(n=6)
" $3,65 \cdot 10^{-4}$ m	$68,0 \pm 10,5$	(n=6)
" $5,47 \cdot 10^{-4}$ m	$57,2 \pm 11,9$	(n=5)
" $7,29 \cdot 10^{-4}$ m	$59,2 \pm 8,4$	(n=5)

Selbst nach sehr hohen Gaben von Tyramin im Bereich von $7,29 \cdot 10^{-4}$ m und einem vielfachen davon trat in der hier befolgten Versuchsanordnung ein negativ inotroper Effekt nicht auf, die KA-Zunahme wurde jedoch geringer. Wie bei p-HBM wurde nach hohen Tyraminkonzentrationen die Ausgangsamplitude nach dem Spülen nur sehr langsam wieder erreicht.

Zu einem Vergleich der Wirkungen von p-HBM und Tyramin wurden für die Konzentrationswirkungsbeziehungen beider Substanzen Regressionsgleichungen berechnet.

Verwendung fanden die Werte, die bis zu einer Konzentration von $4,49 \cdot 10^{-5}$ m p-HBM bzw. $7,29 \cdot 10^{-5}$ m Tyramin erhalten wurden (s. Abb. 4, S. 21).

Zur Errechnung der Gleichung sind erforderlich:

$$\begin{aligned} \sum X & \quad \sum Y \\ \sum X^2 & \quad \sum Y^2 \\ \sum XY & \end{aligned}$$

Daraus errechnet sich:

$$\begin{aligned} \sum xy &= \sum (X - \bar{X}) (Y - \bar{Y}) = \sum XY - \frac{\sum X \cdot \sum Y}{n} \\ \sum x^2 &= \sum X^2 - \frac{(\sum X)^2}{n} \\ \sum y^2 &= \sum Y^2 - \frac{(\sum Y)^2}{n} \\ \hat{Y} &= \bar{Y} + \frac{\sum xy}{\sum x^2} (X - \bar{X}) \quad \begin{aligned} (\bar{Y} &= \text{mittlerer Y-Wert}) \\ (\bar{X} &= \text{mittlerer X-Wert}) \end{aligned} \\ s^2_y &= \frac{\sum y^2}{n-2} \\ s_y &= \sqrt{s^2_y} \\ s\bar{y} &= \frac{s_y}{\sqrt{n}} = \text{mittlere Abweichung der Y-Werte} \end{aligned}$$

Die X-Werte stellen die Logarithmen der Konzentrationen unter der Voraussetzung $10^{-6} \equiv 1,00$; $10^{-4} \equiv 3,00$ dar. Die Y-Werte sind die in % ausgedrückten KA-Zunahmen.

Aus dieser Berechnung ergeben sich die folgenden Gleichungen: (s. S. 22).

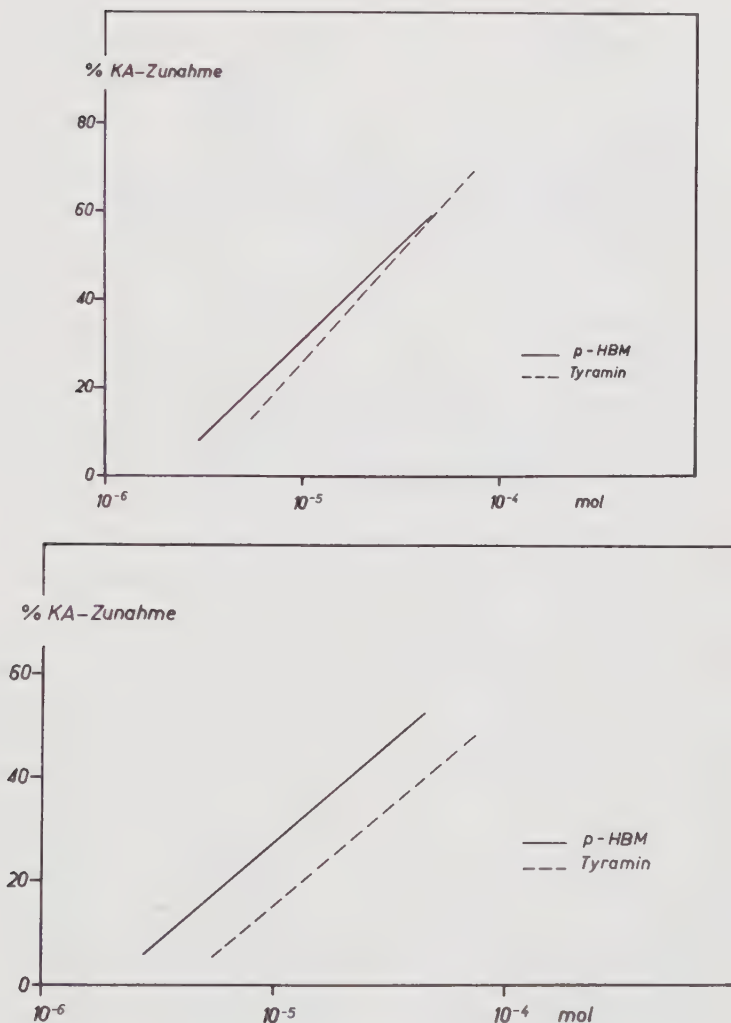


Abb. 4

Konzentrations-Wirkungsbeziehungen an isolierten Meer-schweinchenvorhöfen. Die Geraden stellen die Regressions-gleichungen von p-HBM und Tyramin dar. y = Zunahme der Kontraktionsamplitude in % (Vorlauf = 100%). Die obere Abb. gibt die Werte 2 min nach Gabe der Substanzen an, die untere Abb. die Werte 15 min nach Gabe der Substanzen. x = Loga-rithmen der Konzentrationen unter der Voraussetzung $10^{-6} \approx 1,00$; $10^{-4} \approx 3,00$. Regressionsgleichungen s. Text S. 26.

für Tyramin (2'-Werte):

$$\hat{Y} = 50,35 X - 74,71$$

$$\hat{Y} = 12,9 \text{ (bei } X = 1,74) \quad n = 34$$

$$\hat{Y} = 69,29 \text{ (bei } X = 2,86)$$

$$s_{\bar{y}} = 5,24$$

für Tyramin (15'-Werte):

$$\hat{Y} = 37,9 X - 60,46$$

$$\hat{Y} = 5,49 \text{ (bei } X = 1,74) \quad n = 34$$

$$\hat{Y} = 47,93 \text{ (bei } X = 2,86)$$

$$s_{\bar{y}} = 3,63$$

für p-HBM (2'-Werte):

$$\hat{Y} = 42,42 X - 53,48$$

$$\hat{Y} = 8,03 \text{ (für } X = 1,45) \quad n = 100$$

$$\hat{Y} = 58,9 \text{ (für } X = 2,65)$$

$$s_{\bar{y}} = 3,13$$

für p-HBM (15'-Werte):

$$\hat{Y} = 38,53 X - 49,74$$

$$\hat{Y} = 6,13 \text{ (für } X = 1,45) \quad n = 100$$

$$\hat{Y} = 52,36 \text{ (für } X = 2,65)$$

$$s_{\bar{y}} = 2,65$$

Die Gegenüberstellung (s. Abb. 4, S. 21) ergab für die nach 15 Minuten erhaltenen Werte zwei parallele Regressionsgeraden, während die Regressionswerte der nach 2 Minuten erhaltenen KÄ-Zunahmen sich zu einem

guten Teil überdeckten. Der Vergleich zeigt die nahe Verwandtschaft von Tyramin und p-HBM in bezug auf deren positiv inotrope Wirkung.

B. Einfluß von Pharmaka auf die Effekte von Tyramin und p-HBM

DCI

Um zu prüfen, ob die Wirkung von p-HBM auf einem sympathomimetischen Mechanismus beruht, wurden Versuche mit Dichlorisoproterenol (DCI) durchgeführt, einer Substanz, die β -Rezeptoren blockiert (MORAN and PERKINS 1958; FLEMING and HAWKINS 1960).

DCI hat eine sympathomimetische Eigenwirkung, die beim ersten Zusatz meist einen KA-Anstieg bewirkte (vgl. LINDMAR 1962). Nach der zweiten Gabe fällt die KA leicht ab (s. Abb. 5, C, S. 24) bzw. bleibt konstant. Der p-HBM- oder Tyramin-Zusatz erfolgte darum erst nach der zweiten Gabe von DCI.

DCI, der Badflüssigkeit in einer Konzentration von $5 \cdot 10^{-6}$ g/ml vor den üblichen, stark positiv inotrop wirkenden Konzentrationen von p-HBM und Tyramin zugefügt, hob die Wirkung beider Substanzen vollständig auf (s. Abb. 5, S. 24).

In Tabelle 1, S. 25 ist der Wirkungsverlust von p-HBM nach DCI gegenüber Kontrollen gut ablesbar.

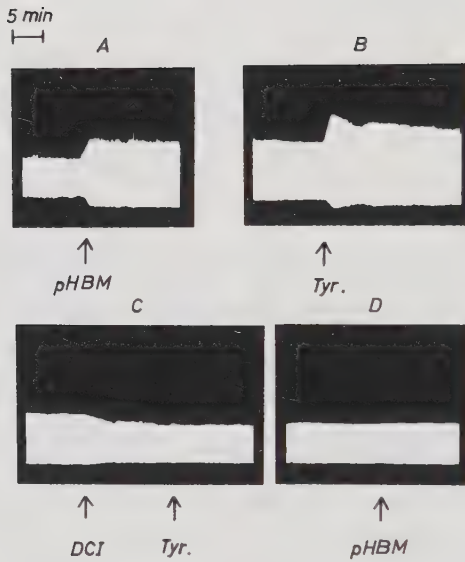


Abb. 5

Isotonisch registrierte Mechanogramme isolierter Meerschweinchenvorhöfe. Wirkung von p-HBM und Tyramin vor und nach DCI.

A	$1,68 \cdot 10^{-5}$ m p-HBM	C	$2,92 \cdot 10^{-5}$ m Tyramin nach DCI
B	$1,82 \cdot 10^{-5}$ m Tyramin	D	$2,24 \cdot 10^{-5}$ m p-HBM nach DCI

Tab. 1

p-HBM g/ml	Kontrollen	DCI $5 \cdot 10^{-6}$ g/ml	Reserpin 3mg/kg; 24 Std. vor dem Versuch
$3 \cdot 10^{-6}$	33,2 $\pm$ 10,0 (11)	-7,0 $\pm$ 7,2 (3)	0,5 $\pm$ 0,5 (4)
$5 \cdot 10^{-6}$	39,2 $\pm$ 11,2 (9)	-	1,7 $\pm$ 1,7 (3)
$8 \cdot 10^{-6}$	50,8 $\pm$ 11,2 (9)	-6,3 $\pm$ 4,1 (3)	0 $\pm$ 0 (3)

Tabelle 1

KA-Zunahme isolierter MeerschweinchenVorhöfe in Prozent, unter Kontrollbedingungen, nach DCI und Reserpin, Ausgangsamplitude gleich 100%.

Angegeben sind $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$ und Anzahl der Versuche in Klammern.

Hexamethonium

Alle bis jetzt erhaltenen Befunde sind auch mit der Annahme einer nicotinartigen Wirkungsweise von p-HBM vereinbar. Auch Nicotin steigert die Kontraktionskraft von Herzmuskelpräparaten (KOTTEGODA 1953; GINZEL und KOTTEGODA 1953; BURN und RAND 1958; TRENDLENBURG 1960) und verliert diese Wirkung nach DCI (vgl. auch LINDMAR 1962). Um eine solche nicotinartige Wirkung bei p-HBM auszuschließen, wurde Hexamethonium* der Badflüssigkeit zugefügt. C₆ ist als Ganglienblocker bekannt. Nach C₆ können ganglionär stimulierend wirkende Substanzen, wie etwa Nicotin, nicht weiter wirksam sein. In den vorliegenden Versuchen kamen $4 \cdot 10^{-6}$ g/ml Nicotin nach einer C₆-Konzentration von $2 \cdot 10^{-4}$ g/ml nicht mehr zur Wirkung. Die gleiche Konzentration von C₆ vermochte, wie Abb. 6, S. 27 zeigt, die üblichen p-HBM-Effekte nicht zu beeinflussen. Desgleichen wird Tyramin an seiner Wirkung durch C₆ nicht gehindert (HOLTZ 1960; LINDMAR 1962; WEINER und Mitarb. 1962). Demnach ist, ebenso wie für Tyramin, für p-HBM eine nicotinartige Wirkung auszuschließen.

Reserpin

Um zu entscheiden, ob es sich bei der p-HBM-Wirkung um eine tyraminartige, also indirekt sympathomimetische Wirkung handelt, wurden Meerschweinchen in oben beschrie-

* Abkürzung: C₆

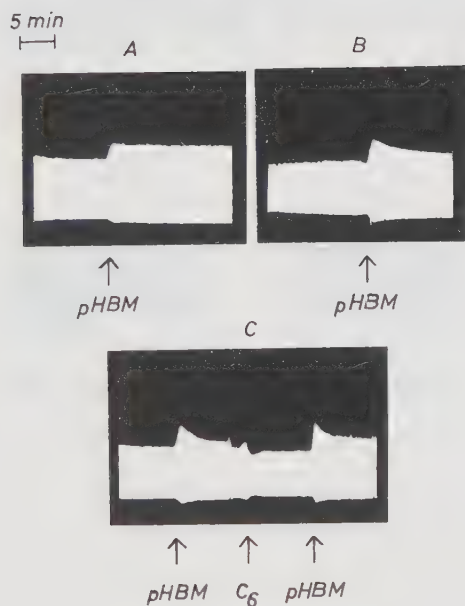


Abb. 6

Isotonisch registrierte Mechanogramme isolierter Meer-
schweinchenVorhöfe. Wirkung von p-HBM.

A $4,49 \cdot 10^{-5}$ m p-HBM

B $4,49 \cdot 10^{-5}$ m p-HBM nach $2 \cdot 10^{-4}$ g/ml Hexamethonium

C $2,81 \cdot 10^{-5}$ m p-HBM vor und nach $2 \cdot 10^{-4}$ g/ml Hexa-
methonium

bener Weise mit Reserpin vorbehandelt.

Reserpin (Literaturübersicht siehe MUSCHOLL 1959) leert die Brenzkatechinaminspeicher; es kann daher nach Reserpinvorbehandlung eine indirekt sympathomimetisch, durch Freisetzung von Katechinaminen aus den Speichern wirkende Substanz, wie etwa Tyramin, keine Wirkung mehr haben.

Es konnte nun an diesen Präparaten gezeigt werden, daß Konzentrationen von p-HBM und Tyramin, die an normalen Vorhöfen einen stark positiv inotropen Effekt hervorriefen, praktisch wirkungslos geworden waren (Abb. 7, S. 29).

In Tabelle 1, S. 25 sind die nach Reserpin erhaltenen Werte Kontrollwerten gegenübergestellt. Ein signifikanter Anstieg der KA ist demnach bei keiner der beiden Substanzen mehr nachzuweisen. Der Gedanke liegt nahe, daß p-HBM eine "tyraminartige", indirekt sympathomimetische Wirkung hat.

C. Chronotrope Wirkung von p-HBM und Tyramin und ihre Beeinflußbarkeit

p-HBM und Tyramin wiesen, neben ihren positiv inotropen, positiv chronotrope Wirkungen auf, die wiederum in Bezug auf den Bereich und die Stärke der Wirkung einander ähnlich waren. Die nach 10 Minuten abgelesenen mittleren Frequenzanstiege nach Gabe von p-HBM und

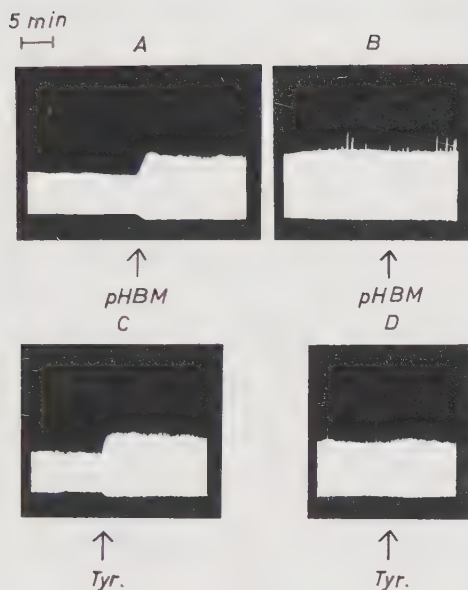


Abb. 7

Isotonisch registrierte Mechanogramme isolierter Meerschweinchenvorhöfe. Wirkung von p-HBM und Tyramin auf normale Vorhöfe (A,C) und auf Vorhöfe von mit Reserpin (3 mg/kg) vorbehandelten Tieren (B,D).

A $2,81 \cdot 10^{-5}$ m p-HBM

B $2,81 \cdot 10^{-5}$ m p-HBM

C $3,65 \cdot 10^{-5}$ m Tyramin

D $3,65 \cdot 10^{-5}$ m Tyramin

Tyramin sind aus Abb. 8, S. 31 ablesbar. Es wurden wieder die Mittelwerte und die mittleren Fehler der Mittelwerte nach LORD ermittelt:

<u>p-HBM</u>		<u>Tyramin</u>
-	10^{-7} g/ml	1,3 $\pm$ 1,4 (n=3)
-	$3 \cdot 10^{-7}$ g/ml	10,0 $\pm$ 3,4 (n=3)
3,8 $\pm$ 0,7 (n=6)	$5 \cdot 10^{-7}$ g/ml	8,7 $\pm$ 5,5 (n=3)
9,0 $\pm$ 3,8 (n=3)	$8 \cdot 10^{-7}$ g/ml	18,3 $\pm$ 8,5 (n=3)
17,3 $\pm$ 5,3 (n=6)	10^{-6} g/ml	19,0 $\pm$ 7,7 (n=6)
19,7 $\pm$ 4,5 (n=6)	$2,5 \cdot 10^{-6}$ g/ml	23,3 $\pm$ 8,5 (n=6)
29,3 $\pm$ 2,9 (n=6)	$5 \cdot 10^{-6}$ g/ml	37,5 $\pm$ 3,2 (n=6)
58,0 $\pm$ 7,1 (n=6)	$8 \cdot 10^{-6}$ g/ml	55,8 $\pm$ 7,6 (n=6)
26,2 $\pm$ 4,0 (n=6)	10^{-5} g/ml	43,3 $\pm$ 6,4 (n=6)

Die Wirkung von Tyramin setzte mit $7,29 \cdot 10^{-7}$ m früher ein als die von p-HBM (Schwellenwert $2,81 \cdot 10^{-6}$ m). Der Abfall der Wirkungsstärke beginnt nach Erreichen eines Maximums bei $4,49 \cdot 10^{-5}$ m (p-HBM), bzw. $5,83 \cdot 10^{-5}$ m (Tyramin) bei beiden Substanzen etwa übereinstimmend, geht jedoch bei p-HBM, entsprechend der Abnahme der inotropen Wirkung (s. Abb. 3, S. 14), schneller vor sich als bei Tyramin. Das Maximum der Frequenzsteigerung ist nach Tyramin (55,8%) fast genauso groß wie nach p-HBM (58%). Auf Seite 13 wurde berichtet, daß das Maximum der positiv inotropen Wirkung von p-HBM ebenfalls bei der Konzentration von $4,49 \cdot 10^{-5}$ m lag.

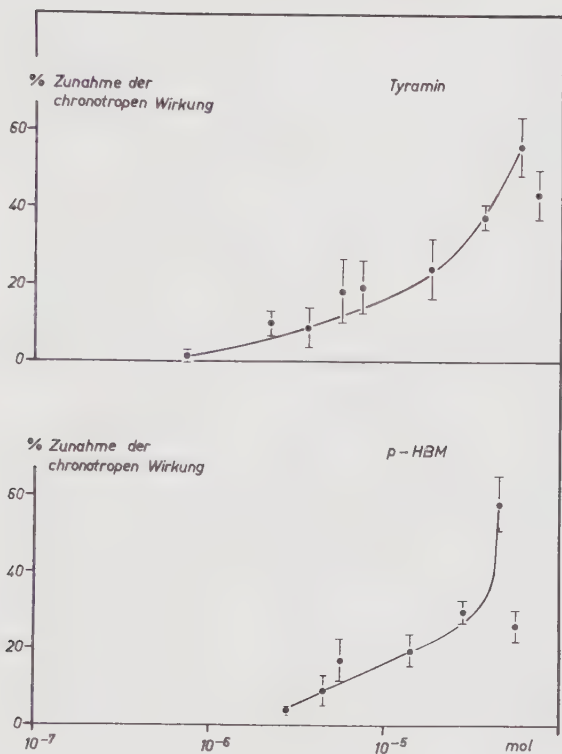


Abb. 8

Zunahme der Schlagfrequenz von isolierten MeerschweinchenVorhöfen 10 Minuten nach Gabe von Tyramin und p-HBM in Prozent der Ausgangswerte (Vorlauf = 100%). Die Werte stellen $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$ dar.

Die höchste Frequenzzunahme nach Tyramin erfolgte in allen Versuchen unmittelbar nach Substanzgabe bis zum Ende der ersten Minute, nach p-HBM in den unteren Konzentrationsbereichen zwischen der 5. und 10. Minute, bei Konzentrationen ab $2,81 \cdot 10^{-5}$ m ebenfalls in der ersten Minute. Während nach Tyramingaben die Frequenz - außer nach höheren Konzentrationen - von der 5. bis zur 10. Minute nach Substanzzusatz ungefähr gleich blieb, bewirkte p-HBM in diesem Zeitraum durchgehend einen weiteren Anstieg.

Die Regressionsgeraden für beide Substanzen sind in Abb. 9 auf Seite 33 graphisch dargestellt; sie wurden in der bereits oben beschriebenen Weise und unter Zugrundelegung der nach 10 Minuten erhaltenen Frequenzzunahmen gewonnen:

Für p-HBM ergab sich:

$$\hat{Y} = 23,2 X - 51,15$$

$$\hat{Y} = 5,69 \text{ (für } X = 2,45) \quad n = 27$$

$$\hat{Y} = 28,89 \text{ (für } X = 3,45)$$

$$s\bar{y} = 2,45$$

Für Tyramin ergab sich:

$$\hat{Y} = 16,2 X - 28,76$$

$$\hat{Y} = 1,37 \text{ (für } X = 1,86) \quad n = 24$$

$$\hat{Y} = 24,05 \text{ (für } X = 3,26)$$

$$s\bar{y} = 3,1$$

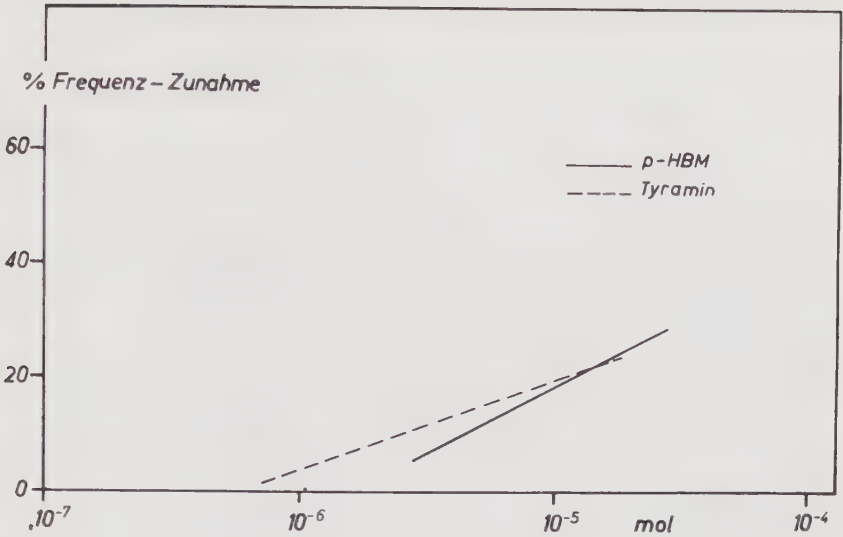


Abb. 9

Frequenzsteigerung an isolierten Vorhöfen von Meer-schweinchen durch p-HBM und Tyramin. Die Geraden stellen die Regressionsgleichungen der Substanzen dar (s. S. 32)

y = Zunahme der Frequenz in % (Vorlauf = 100%)

x = Logarithmen der Konzentrationen unter der Voraus-
setzung $10^{-7} \approx 1,00$; $10^{-5} \approx 3,00$

p-HBM : $\hat{y} = 23,2x - 51,15$; $s\bar{y} = 2,45$

Tyramin : $\hat{y} = 16,2x - 28,76$; $s\bar{y} = 3,10$

Tyramin zeigte hier einen niedrigeren Schwellenwert, jedoch ist das Ausmaß der Frequenzsteigerung bei beiden Substanzen nicht wesentlich verschieden.

An Vorhöfen mit Reserpin vorbehandelter Meeresschweinchen trat weder nach p-HBM noch nach Tyramin die beschriebene Frequenzänderung ein (s. Tabelle 2, S. 35). Reserpin hob somit, neben der positiv inotropen Wirkung (s. Tabelle 1, S. 25), auch die positiv chronotrope Wirkung beider Substanzen auf.

2. Glatte Muskel

A. p-HBM- und Tyraminwirkung

Nach den vorangehenden Ergebnissen war für p-HBM, falls es tyraminartig wirken sollte, eine Hemmung der Dünndarmaktivität zu erwarten, wie sie einer Sympathicusreizung entspricht. Als Präparate dienten Abschnitte vom Kaninchen-Jejunum.

p-HBM war am glatten Muskel des Kaninchenjejunums erst in höheren Konzentrationen als am Herzen wirksam. Der Schwellenwert lag bei $5,61 \cdot 10^{-5}$ m bis $1,12 \cdot 10^{-4}$ m. Sofort nach Substanzgabe zeigte sich ab Konzentrationen von $1,12 \cdot 10^{-4}$ m zunächst ein kontrahierender Effekt und gleich darauf ein Rückgang der Kontraktionskraft (s. Abb. 10, A, S. 36, 11, A, S. 38 und 13, A, S. 42). Bis zu einer Konzentration von $5,61 \cdot 10^{-4}$ m

Tab. 2

p-HBM			Tyramin	
g/ml	Kontrolle	Reserpin 3 mg/kg 24 Std. vor dem Versuch	Kontrolle	Reserpin 3 mg/kg 24 Std. vor dem Versuch
$2,5 \cdot 10^{-6}$	$19,7 \pm 4,5$ (6)	$-2,0 \pm 2,6$ (6)	$23,3 \pm 8,5$ (6)	$0,2 \pm 3,4$ (6)
$5 \cdot 10^{-6}$	$29,3 \pm 2,9$ (6)	$-2,8 \pm 4,2$ (5)	$37,5 \pm 3,2$ (6)	$-8,5 \pm 6,8$ (4)
$8 \cdot 10^{-6}$	$58,0 \pm 7,1$ (6)	$4,0 \pm 4,3$ (6)	$55,8 \pm 7,6$ (6)	$-2,0 \pm 1,2$ (4)
10^{-5}	$26,2 \pm 4,0$ (6)	$-1,2 \pm 1,1$ (6)	$43,3 \pm 6,4$ (6)	$-0,8 \pm 2,9$ (6)

Tabelle 2

Frequenzzunahme spontan schlagender isolierter Meer-
schweinchenVorhöfe in Prozent. Ausgangsfrequenz
gleich 100%. Auszählung nach 10 Minuten. Angegeben
sind $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$ und die Anzahl der Versuche in Klammern.

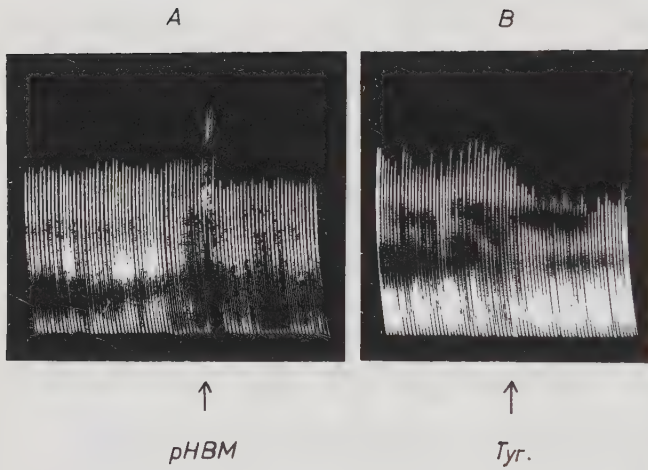


Abb. 1a

Isotonische Registrierung der Spontanaktivität
des isolierten Kaninchen-Jejunums und Effekte
von p-HBM und Tyramin.

A $4,49 \cdot 10^{-4}$ m p-HBM

B $2,92 \cdot 10^{-5}$ m Tyramin

verstärkte sich diese Wirkung noch. Die Abnahme der spontanen Kontraktionen betrug zwischen 12 und 44%. Tyramin wirkte dagegen bereits in einer Konzentration von $2,92 \cdot 10^{-5}$ m (Abb. 10, B, S. 36) und verursachte einen Abfall der KA um 25%. Eine initiale Erregung wie bei p-HBM trat nicht auf. Die Hemmung der Darmkontraktionen durch Tyramin war auch in höheren Konzentrationen, bis hinauf zu $7,29 \cdot 10^{-4}$ m, nicht wesentlich von dem in Abb. 10, B gezeigten Effekt verschieden.

B. Einfluß von Pharmaka auf die Wirkung von p-HBM und Tyramin

Nethalid

Wie Sympathomimetica durch DCI als β -Rezeptoren-Blocker am Herzmuskel ihre Wirkung verlieren, läßt sich auch durch den β -Rezeptoren-Blocker Nethalid eine sympathomimetische Wirkung beeinflussen. Dies sollte im Hinblick auf den Mechanismus von p-HBM nun untersucht werden.

Versuchsergebnisse mit Nethalid, das nach U. TRENDELENBURG (1963) als Blocker potenter als DCI ist, wurden bisher vornehmlich am isolierten Herzmuskel erhalten (BLACK und STEPHENSON 1962; KOCH-WESER 1964). Nethalid mußte, gleich DCI am isolierten Herzmuskel, nach einer ersten Gabe zunächst wieder ausgespült werden,

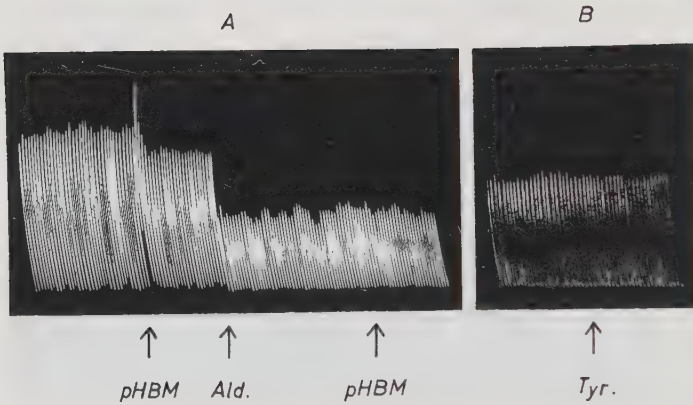


Abb. 11

Einfluß von Alderlin (Nethalid) auf die Wirkungen von p-HBM und Tyramin, isotonisch registriert am spontan-aktiven isolierten Jejunum vom Kaninchen.

A $4,49 \cdot 10^{-4}$ m p-HBM vor und nach 10^{-5} g/ml Alderlin (Nethalid). Nethalid wurde unmittelbar nach dem Spülen zugesetzt.

B $1,17 \cdot 10^{-4}$ m Tyramin nach $5 \cdot 10^{-6}$ g/ml Alderlin (Nethalid)

behält aber auch nach der Zweitgabe eine dämpfende Eigenwirkung bei (Abb. 11, S. 38). Bei ausreichend starker Aktivität eines Jejenumabschnittes konnte die stärkere Hemmung bei der ersten Nethalid-Gabe in Kauf genommen werden, da eine genügend hohe Amplitude bestehen blieb.

In Abb. 11, S. 38 ist gezeigt, daß die Wirkung einer p-HBM-Konzentration von $4,49 \cdot 10^{-4}$ m nach 10^{-5} g/ml Nethalid aufgehoben war. Sowohl die erhebliche initial erregende Wirkung als auch die Dämpfung blieben vollständig aus. Für die vollständige Aufhebung der p-HBM-Wirkung wurde stets eine Nethalid-Konzentration von $8 \cdot 10^{-6}$ bis 10^{-5} g/ml benötigt, während die Konzentration von $5 \cdot 10^{-6}$ g/ml Nethalid nur genügte, um die erste Phase der p-HBM-Wirkung zu beeinflussen: die Erregung blieb aus. Die erregende Wirkung von p-HBM wurde demnach eher als seine hemmende Wirkung von Nethalid beeinflusst.

Um zu prüfen, ob die erregende Wirkung von p-HBM auf einem nicotinartigen Mechanismus beruht, wurde nach der gleichen Nethalidkonzentration von $5 \cdot 10^{-6}$ g/ml, die kontrahierende Effekte von p-HBM aufhob, eine Nicotinkonzentration von $5 \cdot 10^{-6}$ g/ml zugesetzt: es zeigte sich, daß die Nicotinwirkung nicht aufgehoben war, ein stark erregender Effekt blieb bestehen.

Hexamethonium

Der Ganglienblocker Hexamethonium (C_6) verhindert auch am Darm, wie bereits am Herzmuskel gezeigt, die Wirkung ganglionär stimulierender Substanzen: die schon erwähnte erregende Wirkung von Nicotin (10^{-6} g/ml) am Darm ging durch $2 \cdot 10^{-4}$ g/ml C_6 verloren, während die dämpfende p-HBM-Wirkung unbeeinflusst blieb, wie Abb. 12, S. 41 zeigt, hatte Nicotin in einer Konzentration von $5 \cdot 10^{-6}$ g/ml nach 10^{-3} g/ml C_6 nur noch ganz geringe Wirkung. Der Effekt von $3,37 \cdot 10^{-4}$ m p-HBM blieb nach C_6 dagegen auch an diesem Präparat, wie an isolierten Vorhöfen, erhalten (vgl. Abb. 12, S. 41 und 10, S. 36).

Es zeigte sich jedoch in einigen Versuchen, daß die initial erregende Wirkung von p-HBM nach C_6 -Konzentrationen von 10^{-4} , $2 \cdot 10^{-4}$ und 10^{-3} g/ml abgeschwächt bis aufgehoben war, während die hemmende Wirkung unbeeinflusst blieb.

Reserpin

p-HBM war am Jejunum mit Reserpin vorbehandelter Kaninchen nur mehr sehr schwach wirksam (s. Abb. 13, S. 42), wie es nach der Aufhebung der positiv inotropen und chronotropen Wirkung an Vorhöfen von ebenfalls mit Reserpin vorbehandelten Meerschweinchen zu erwarten war. Während Tyramin seine Wirkung vollständig verlor (s. Abb. 13, C, S. 42), blieb nach p-HBM in einigen

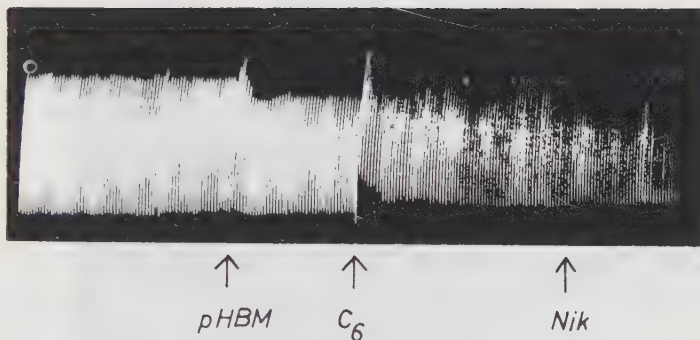


Abb. 12

Isotonische Registrierung der Aktivität des isolierten Kaninchenjejunums. Wirkung von p-HBM und Nicotin nach Hexamethonium. Die Konzentration von Hexamethonium betrug 10^{-3} g/ml vor Zusatz beider Substanzen:

p-HBM $3,37 \cdot 10^{-4}$ m

C₆ Spülen und gleichzeitiger Zusatz von Hexamethonium (10^{-3} g/ml).

Nik $5 \cdot 10^{-6}$ g/ml Nicotin

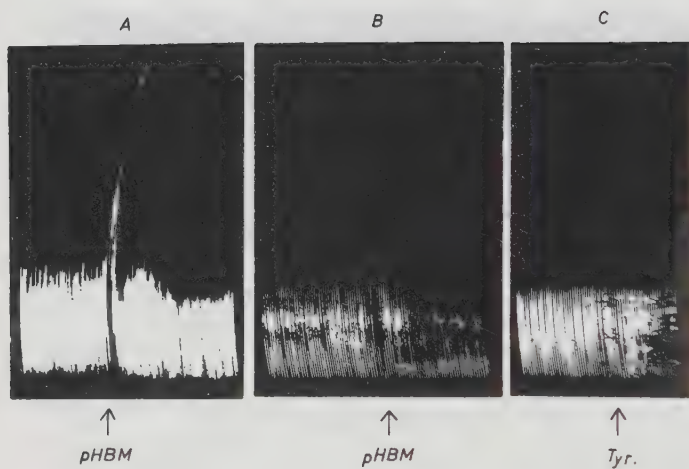


Abb. 13

Isotonische Registrierung der Spontanaktivität des isolierten Jejunums vom Kaninchen. Wirkung von p-HBM am normalen Darm (A) und von p-HBM und Tyramin am Darm mit Reserpin vorbehandelter Tiere (B und C).

A $1,68 \cdot 10^{-4}$ m p-HBM

B gleiche Konzentration nach Reserpinvorbehandlung

C $2,19 \cdot 10^{-4}$ m Tyramin nach Reserpinisierung

Versuchen eine leichte Abnahme der Kontraktionskraft (weniger als 10%) erhalten, der eine kurze Steigerung der Kontraktionskraft vorausging.

3. Blutdruck

A. p-HBM- und Tyraminwirkung

p-HBM und Tyramin erhöhten den Blutdruck der Katze. Der Anstieg der Blutdruckwerte erfolgte plötzlich (vgl. Abb. 14, S. 44). Bis zur Rückkehr in die Ausgangslage vergingen nach p-HBM-Gaben zwischen 5 und 10 Minuten, nach Tyramin meist weniger als 5 Minuten. Die kleinste Dosis p-HBM, die noch Effekte hervorbrachte, lag bei 0,33 mg/kg. Eine dosisabhängige Steigerung des Blutdrucks bis maximal 30% des Ausgangsniveaus wurde durch Dosen von 0,33; 0,8; 1,7; 2,5 und 3,33 mg/kg bewirkt. Allerdings war die weitere Steigerung nach 1,7 mg/kg recht unbedeutend. Den hohen p-HBM-Effekten vergleichbare Wirkungen wurden schon durch 0,33 mg/kg Tyramin hervorgebracht. Tyramin- und p-HBM-Effekte sahen sich gelegentlich zum Verwechseln ähnlich. Meist unterschied sich jedoch der p-HBM-Effekt durch seinen geringeren Ausschlag und verzögerten Abstieg deutlich vom Tyramin-Effekt (s. Abb. 14, S. 44).

Es kam, angefangen bei Dosen von 1,7 bis 2,5 mg/kg ein weiteres Unterscheidungsmerkmal hinzu: p-HBM verursachte in diesen höheren Dosen als Initialschwankung

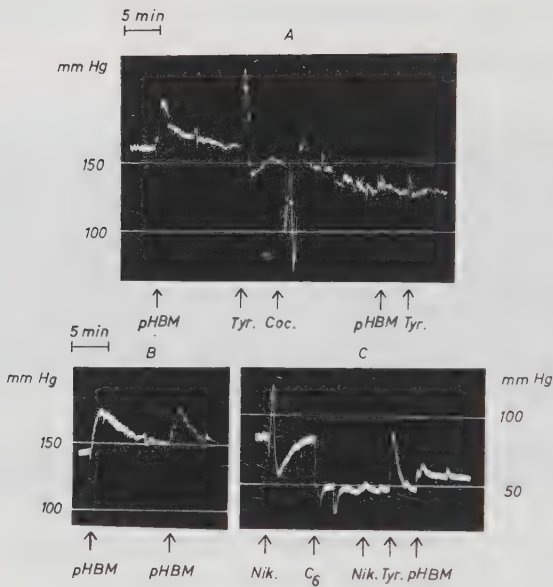


Abb. 14

Blutdruck der Katze, gemessen mit Quecksilbermanometer in der A. carotis.

A p-HBM: 1,7 mg/kg und Tyramin: 0,33 mg/kg vor und nach 7 mg/kg Cocain.

B 1,7 mg/kg und 2,5 mg/kg p-HBM

C 200 γ /kg Nicotin vor und nach 8 mg/kg Hexamethonium. Darauf 0,8 mg/kg Tyramin und 1,7 mg/kg p-HBM.

Erläuterungen siehe Text.

einen kurzen Blutdruckabfall (s. Abb. 14, B, S. 44), der umgehend von einer Erhöhung gefolgt war. Oft kam es auch sofort nach Substanzgabe blitzartig zu einer Druckerhöhung, dann folgte die rückläufige Anfangsschwankung, manchmal nicht größer als auf Abb. 14, C, S. 44, meist jedoch bis unter den Ausgangswert absinkend. Erst darauf trat dann die eigentliche Erhöhung mit langsamen Abfall ein.

Folgten zwei gleichhohe Dosen von p-HBM kurzfristig aufeinander (schon bei 0,8 mg/kg), so war der Effekt der zweiten um mehr als die Hälfte niedriger. Wurde daraufhin die zugegebene p-HBM-Dosis fortlaufend gesteigert, dann änderten sich die Effekte nicht, sondern blieben gleich niedrig. Größere Effekte erhielt man, wenn der zeitliche Abstand zwischen zwei Substanzzusätzen verlängert wurde.

B. Einfluß von Pharmaka auf die Effekte von p-HBM und Tyramin

Cocain

Seit 1927 (TAINTER und CHANG) ist bekannt, daß Cocain die pressorische Tyramin-Wirkung aufzuheben vermag. Es geschieht dies, indem durch Cocain die Zellmembranen abgedichtet werden. Dadurch wird für Tyramin der Zutritt zu den Katechinaminspeichern gesperret (SCHÜMANN und WEIGMANN 1960; HUKOVIC und MUSCHOLL 1962).

Es kann demnach eine indirekt sympathomimetische Wirkung sich darin ausdrücken, daß eine Substanz ihre Wirkung nach Cocain verliert.

Daß p-HBM in gleicher Weise wie Tyramin nach Cocain seine Wirkung verliert, zeigt Abb. 14, S. 44. Es handelt sich bei der ersten p-HBM-Gabe um die gewöhnlich stark wirksame Dosis von 1,7 mg/kg. Die zugegebene Menge Cocain betrug 7 mg/kg. Der anfängliche kritische Blutdruckabfall von etwa 80 mm Hg war nach 5 Minuten ausgependelt. Bei den folgenden Injektionen von p-HBM und Tyramin in gleicher Dosis wie vor Cocainzusatz zeigten beide Substanzen fast keine Wirkung mehr. Dies Kriterium indirekt sympathomimetischer Wirkung konnte demnach auf p-HBM in gleichem Maße wie auf Tyramin Anwendung finden.

Hexamethonium

Einen ebenso eindrucksvollen Befund vermittelt die Abb. 14, C, S. 44. Wieder ging es darum, durch C₆ eine nicotinartige Komponente in der Wirkung von p-HBM auszuschließen.

Nicotin rief zunächst nach Injektion von 200 γ /kg einen charakteristischen Effekt hervor: nach kurzem Abfall erfolgte ein steiler Blutdruckanstieg mit schnell folgendem Abstieg bis unter die Ausgangslage und langsamer Rückkehr zu ihr. Zwei Injektionen von Hexamethonium im Abstand von 5 Minuten und in einer Höhe von

zusammen 8 mg/kg hatten zur Folge, daß sich nach Gabe von Nicotin (200 γ /kg) ein nur eben wahrnehmbarer Effekt zeigte. Im Gegensatz dazu haben Tyramin (0,8 mg/kg) und p-HBM (1,7 mg/kg) ihre Wirkung behalten.

Eine Beeinflussung von p-HBM und Tyramin in ihrer pressorischen Wirkung am Katzenblutdruck durch C_6 konnte demnach genausowenig festgestellt werden wie ein C_6 -Einfluß auf ihre Wirkungen am Vorhof und, mit Einschränkung, am Darm.

IV. Diskussion

p-HBM wirkte an isolierten Meerschweinchenvorhöfen im Bereich von $2,81 \cdot 10^{-6}$ m bis $4,49 \cdot 10^{-5}$ m proportional zur Konzentration positiv inotrop. Im gleichen Bereich trat eine zunehmend positiv chronotrope Wirkung auf. Die KA wurde maximal um 51% erhöht, die maximale Frequenzzunahme betrug 58%. (Die entsprechenden Maximal-Werte für Tyramin lagen bei 68% und 56%).

Beide Wirkungen sind mit der Annahme eines sympathomimetischen Wirkungsmechanismus vereinbar.

Bei Vergleichsuntersuchungen mit Tyramin, das zu den Neurosympathomimetica gehört (Literaturübersicht bei MUSCHOLL 1963), zeigte sich, daß beide Substanzen ihr Wirkungsmaximum nach 2 Minuten erreicht hatten, was sie von den glykosidartig wirkenden Substanzen

unterscheidet, die keine positiv chronotrope Wirkung besitzen. Die bei der chronotropen Wirkung beider Substanzen erhaltenen Ergebnisse zeigten kleinere Differenzen zwischen Tyramin und p-HBM: einen langsameren Wirkungseintritt und einen länger anhaltenden Frequenzanstieg nach p-HBM als nach Tyramin. Der bis nach 5 Minuten anhaltende Frequenzanstieg trat aber bei Tyramin in den hohen Konzentrationen auch auf. Umgekehrt hatte p-HBM in den hohen Konzentrationen genau wie Tyramin bereits nach der ersten Minute den höchsten Frequenzanstieg zu verzeichnen.

p-HBM und Tyramin wirkten also gleichsinnig und ungefähr gleich stark, wie aus ihren Konzentrationswirkungskurven und den Regressionslinien für die Konzentrationswirkungsbeziehungen beider Substanzen hervorgeht. Die Parallelität der beiden Regressionsgeraden in Abb. 4, S. 21 unten, kann als Ausdruck eines gleichen Auslösungsmechanismus und gleicher Wirkungsstärke gelten.

Nach der von AHLQUIST (1948) eingeführten Anschauung kommen die inotropen und chronotropen Wirkungen durch Reizung bzw. Veränderung der β -Rezeptoren zustande. An sie tritt Noradrenalin bzw. das Sympathomimeticum heran und löst die Wirkung aus. Seit Jahren rechnet Dichlorisoproterenol (DCI) zu den Substanzen, die kompetitiv β -Rezeptoren blockieren (MORAN and PERKINS 1958;

FLEMING and HAWKINS 1960). Da es selbst sympathomimetisch wirksam ist, gilt es als partieller Agonist, sein Einwirken auf den Rezeptor im Wechselspiel mit Noradrenalin als kompetitiver Dualismus (ARIËNS und Mitarb. 1957). Die Besetzung der Rezeptoren durch DCI bei geeigneten Konzentrationen, die nur unbedeutende Effekte erzeugen, hebt folgerichtig sympathomimetische Wirkungen auf. So verlieren Sympathomimetica, unter ihnen Tyramin, nach DCI ihre positiv inotrope und chronotrope Wirkung (vgl. auch LINDMAR 1962). Im Einklang mit diesen Ergebnissen und bereits gezogenen Schlüssen aus der p-HBM-Wirkung (s.o.) standen die Resultate der Versuche an Vorhöfen mit p-HBM, die einen vollständigen Verlust seiner Wirkung nach DCI erwiesen.

Nicotin vermag u.a. an Meerschweinchenvorhöfen die Kontraktionskraft zu steigern (KOTTEGODA 1953; GINZEL und KOTTEGODA 1953; BURN und RAND 1958; TREDELENBURG 1960). Hexamethonium (C_6) hebt diese positiv inotrope Nicotinwirkung auf, während die Tyraminwirkung unbeeinflusst bleibt (HOLTZ 1960; LINDMAR 1962; WEINER und Mitarb. 1962). In gleicher Weise blieb auch p-HBM in den vorliegenden Versuchen unbeeinflusst von C_6 wirksam. Ein nicotinartiger "Einschlag" im Wirkungsmechanismus von p-HBM konnte damit ausgeschlossen werden. Dies gilt vorerst allein für isolierte Vorhöfe.

Seit BARGER und DALE 1910 den Begriff "Sympathomimetica" geprägt hatten, haben genauere Analysen dieser Substanzgruppe (FLECKENSTEIN und BURN, FLECKENSTEIN, FLECKENSTEIN und BASS 1953 und FLECKENSTEIN und STÖCKLE 1955) zur Unterscheidung der "Neurosympathomimetica" von den "Endorgan-Sympathomimetica" geführt. Die Wirkung der Neurosympathomimetica sollte nur über eine Freisetzung des sympathischen Überträgerstoffes, also indirekt, zustande kommen (FLECKENSTEIN). Ein neueres Verfahren zur Verifizierung dieser Wirkungsart stellt die Reserpinvorbehandlung der Tiere dar. Wenn es stimmt, daß eine Substanz nur über die Ausschüttung von Brenzkatechinaminen wirksam wird, dann kann nach Leerung der Speicher keine Wirkung mehr folgen. Dieser Verlust der Speicher an Brenzkatechinaminen wird in hohem Maße durch Reserpin erreicht. (Literaturübersicht bei MUSCHOLL 1959).

Unter den Substanzen, deren Wirkung durch Reserpin verloren geht, befand sich u.a. Tyramin (CARLSSON, ROSENGREN, BERTLER und NILSSON 1957; BURN und RAND 1958). Auch am Meerschweinchenvorhof reserpinvorbehandelter Tiere hatte es seine Wirkung verloren (HOLTZ, OSSWALD und STOCK 1960; LINDMAR 1962; CROUT, MUSKUS und TRENDLENBURG 1962). Dieser Nachweis einer indirekt sympathomimetischen Wirkung wurde in den vorliegenden Versuchen für p-HBM auch erbracht. Sein Wirkungsverlust an Vorhöfen

reserpinvorbehandelter Meerschweinchen, die Aufhebung einer positiv inotropen und chronotropen Wirkung, spricht für einen "tyraminartigen" Wirkungsmechanismus. Für p-HBM bedeutet das, daß es an den Rezeptoren der Brenzkatechinaminspeicher des Herzens - wie Tyramin (AXELROD und Mitarb. 1962; TRENDELENBURG 1963) - die Noradrenalinmoleküle zu verdrängen imstande ist. Sekundär werden dann die β -Rezeptoren von diesen Noradrenalinmolekülen erregt und führen zu den gezeigten Effekten. Eine Stelle, an der Unterschiede in den Wirkungen von p-HBM und Tyramin ihre Ursache haben können, ist demnach hier, an den Rezeptoren der "storage sites", gelegen.

Die bisherigen Ergebnisse sind vereinbar mit der Annahme eines indirekt sympathomimetischen Wirkungsmechanismus. Zu ihm gehört die Erscheinung der Tachyphylaxie. Sie wurde an Herzmuskelpräparaten für Tyramin von AXELROD u. Mitarb. 1962 und von KOCH-WESER 1964 bereits beschrieben. Sie zeigte sich bei Versuchen mit p-HBM durch die Abnahme der Kontraktionssteigerung nach maximal wirksamen Konzentrationen und ferner darin, daß eine gleich zu Anfang gegebene, weit über die maximale Konzentration hinausgehende p-HBM-Konzentration einen maximalen Effekt erzeugte, der nicht wiederholbar war. Im Gegenteil: innerhalb einer Stunde war dann überhaupt kein Effekt mehr zu erzeugen, was sich einsichtig

durch die einmal erfolgte Leerung der Brenzkatechinaminspeicher erklärt. Auch am Katzenblutdruck wurde das Auftreten einer Tachyphylaxie nach p-HBM-Gaben beobachtet (s.u.).

Am glatten Muskel des Kaninchendarms zeigte p-HBM Effekte wie Tyramin, wenn man von der kurzen initialen Erregung absieht. Die spontane Aktivität des Kaninchen-jejunums wurde durch Tyramin und p-HBM gedämpft. Bei p-HBM wurde dieser Effekt eingeleitet durch eine kurze initiale kontrahierende Wirkung. Beide Phasen traten erst bei recht hohen Konzentrationen von p-HBM auf, der nur dämpfende Effekt schon bei niedrigeren Werten. Noch früher setzte die Tyraminwirkung ein.

Am Darm fand als β -Rezeptoren-Blocker Nethalid Verwendung (BLACK and STEPHENSON 1962; KOCH-WESER 1964). Sollte p-HBM auch am Darm mit dem gleichen indirekt sympathomimetischen Mechanismus wirksam werden wie am Herzmuskel, so war zu erwarten, daß Nethalid die p-HBM-Wirkung blockieren würde. Bei Nethalid-Konzentrationen von 10^{-5} g/ml zeigte sich dann auch, daß p-HBM - wie Tyramin - keine Effekte mehr hervorrief. Auch die Nicotinwirkung war - wie nach DCI an Vorhöfen (vgl. auch LINDMAR 1962) - durch Nethalid aufgehoben. Daß geringere Nethalid-Konzentrationen von p-HBM und Tyramin noch "überspielt" werden konnten, liegt an der Art des Nethalid-Antagonismus gegenüber Brenzkatechinaminen (KOCH-

WESER 1964). C_6 , das die Nicotinwirkung auch am Darm aufhob, beeinflusste die p-HBM-Wirkung zumindest in ihrer dämpfenden Phase nicht. Dagegen war ihre erregende Phase nach C_6 abgeschwächt bis aufgehoben.

Diese Befunde sind wiederum mit einem sympatho-mimetischen Mechanismus vereinbar. Durch die Wirkungslosigkeit von p-HBM am Jejunum reserpinbehandelter Tiere konnte nun wieder der Nachweis einer indirekt sympatho-mimetischen Wirkungsweise gebracht werden.

Es scheint sich demnach am Darm eine Anordnung von gleichen oder ähnlichen Rezeptoren (AHLQUIST 1948) wie am Herzen vorzufinden, so daß derselbe Mechanismus sich auswirken kann. Nach FURCHGOTT (1960) wirken Sympathomimetica am Darm über α - und β -Rezeptoren. Eine direkte Wirkung von p-HBM an α -Rezeptoren wird aber dadurch ausgeschlossen, daß der β -Blocker Nethalid die kontrahierende Initialwirkung von p-HBM aufhebt.

Eine etwaige nicotinartige Komponente im Wirkungsmechanismus von p-HBM wurde dadurch unwahrscheinlich, daß Nethalid-Konzentrationen von $5 \cdot 10^{-6}$ g/ml bereits zur Ausschaltung der initial kontrahierenden Wirkung von hohen p-HBM-Konzentrationen führen, während die Nicotinwirkung mit ihren kontrahierenden Effekten erhalten bleibt. Erst bei 10^{-5} g/ml Nethalid wird auch sie ausgeschaltet.

p-HBM wirkte ferner pressorisch auf den Blutdruck der Katze. Die pressorische Tyraminwirkung am Katzenblutdruck und ihre Beeinflußbarkeit ist seit langem bekannt (TAINTER und CHANG 1927; CARLSSON, ROSENGREN, BERTLER und NILSSON 1957; BURN und RAND 1958). Die Substanz p-HBM erwies sich in den vorliegenden Versuchen im gleichen Sinne wirksam: der Blutdruck wurde in Abhängigkeit von der Dosis gesteigert. Die Wirkung war bei Tyramin innerhalb von 5 Minuten abgeklungen, bei p-HBM meist nach 5 bis 10 Minuten oder auch mehr, was möglicherweise durch einen langsameren Abbau von p-HBM seine Erklärung findet.

Die vom Ephedrin, Tyramin und anderen Adrenalinverwandten her geläufige Erscheinung der Tachyphylaxie trat in den vorliegenden Versuchen am Blutdruck der Katze auch nach p-HBM-Gaben auf. Zwei in kurzem Abstand aufeinander folgende Dosen von 0,8 mg/kg p-HBM, einer fast maximal wirksamen Dosis, hatten ganz ungleiche Effekte zur Folge: der zweite Blutdruckanstieg war um mehr als die Hälfte niedriger. Die Erklärung bietet sich wiederum an, daß auch p-HBM über eine Leerung der Brenzkatechinaminspeicher wirksam wird.

Wenn der Zugang einer indirekt sympathomimetischen Substanz zu den Brenzkatechinaminspeichern gesperrt wird, ist eine Brenzkatechinamin-Freisetzung unmöglich. Nach Untersuchungen von SCHÜMANN und WEIGMANN (1960); LINDHAR und MUSCHOLL (1961) sowie von HUKOVIC und

MUSCHOLL (1962) ist das der Vorgang, der der Aufhebung der Wirkung von Tyramin durch Cocain zugrunde liegt (TAINTER und CHANG 1927). Daß p-HBM in den vorliegenden Versuchen nach 7 mg/kg Cocain gleichfalls wirkungslos war, erklärt sich zwanglos, wenn man einen indirekt sympathomimetischen Wirkungsmechanismus (FLECKENSTEIN und STOCKLE 1955) annimmt. Damit im Einklang steht, daß C₆ in einer Dosis von 8 mg/kg zwar die Nicotin-, nicht aber die Tyramin- und p-HBM-Wirkung aufhob (HOLTZ 1960; LINDMAR 1962).

Die beschriebenen Versuche haben gezeigt, daß p-HBM im gleichen Sinne wirksam ist wie die Substanzen, die zur Gruppe der indirekt wirkenden Sympathomimetica (FLECKENSTEIN 1953; MAXWELL, POVALSKI und PLUMMER 1958; TRENDLENBURG, MUSKUS, FLEMING und GOMEZ ALONSO DE LA SIERRA 1962) gehören.

Damit ist erstmals ein Monoguanylhydrazon beschrieben, das eine indirekt sympathomimetische Wirkungsweise besitzt. Es schließt sich den eingangs erwähnten Bisguanylhydrazonen an, die ebenfalls "tyraminartig" wirken, da sie nur eine isolierte Doppelbindung besitzen (s. Einleitung). Es liegt nahe, die Ursache für die gemeinsame Wirkungsart dieser Bisguanylhydrazone, von Tyramin und von p-HBM ebenfalls in einer bestimmten Gemeinsamkeit von Molekülstrukturen zu suchen, die sie befähigen, an den gleichen Rezeptoren wirksam zu werden.

V. Zusammenfassung

p-Hydroxybenzaldehyd-monoguanylhydrazon (p-HBM) wurde zusammen mit Tyramin an isolierten Vorhöfen, glatter Muskulatur und Blutdruck untersucht.

1. p-HBM zeigte eine positiv inotrope und chronotrope Wirkung an Meerschweinchen Vorhöfen, die in Abhängigkeit von der Konzentration stand. Die positiv inotrope Wirkung ließ nach maximal wirksamen Konzentrationen nach. Es ergab sich schließlich bei stetig gesteigerten Konzentrationen ein negativ inotroper Effekt. Am Kaninchenjejunum zeigte p-HBM nach einer kurzen kontrahierenden Phase einen die Spontanaktivität dämpfenden Effekt. Der Blutdruck der Katze wurde dosisabhängig bis maximal 30% des Ausgangsniveaus durch p-HBM gesteigert.

2. DCI hob an isolierten Meerschweinchen Vorhöfen und Nethalid am Kaninchenjejunum die p-HBM- und Tyraminwirkung auf. C_6 hatte keinen Einfluß auf die Effekte von p-HBM und Tyramin an isolierten Vorhöfen und am Katzenblutdruck. Am Kaninchenjejunum wurde die initiale kontrahierende Wirkung von p-HBM durch C_6 abgeschwächt oder aufgehoben.

3. Vorbehandlung mit Reserpin hatte Wirkungslosigkeit von p-HBM und Tyramin an isolierten Vorhöfen von Meerschweinchen und Jejunum von Kaninchen zur Folge, während nach Injektion von Cocain der Blutdruck der Katze durch p-HBM- und Tyramingaben nur noch eine schwache, gegenüber

Kontrollen verminderte Steigerung erfuhr.

Es wurde daraus geschlossen, daß die Wirkung von p-HBM wie die von Tyramin indirekt sympathomimetisch und an das Vorhandensein von Brenzkatechinaminen in den Speichern gebunden ist. Ein zusätzlicher ganglionärer Angriffspunkt der p-HBM-Wirkung ist nicht sicher auszuschließen, da C_6 den erregenden Effekt von p-HBM am Darm abschwächt oder aufhebt. Für einen "tyraminartigen" Wirkungsmechanismus von p-HBM spricht, neben den Befunden nach Reserpin und Cocain (Wirkungsaufhebung), das Auftreten von Tachyphylaxie am isolierten Meerschweinchen-vorhof und am Blutdruck der Katze.

VI. Literatur

AHLQUIST, R.P.:

A study of adrenotropic receptors.

Amer. J. Physiol. 153, 586 (1948)

ARIËNS, E.J., J.V. van ROSSUM and A.M. SIMONIS:

Affinity, intrinsic activity, and drug interactions.

Pharmacol. Rev. 9, 218 (1957)

AXELROD, J., E. GORDON, G. HERTTING, I.J. KOPIN and

L.T. POTTER:

On the mechanism of tachyphylaxis to tyramine in
the isolated rat heart.

Brit. J. Pharmacol. 19, 56 (1962)

BARGER, G. and H.H. DALE:

J. Physiol. 41, 19 (1910)

Zitiert nach K.O. Møller: Pharmakologie. Schwabe u. Co, Basel
1961

BLACK, J.W. and J.S. STEPHENSON:

Pharmacology of a new adrenergic beta-receptor
blocking compound (nethalide).

Lancet II, 311 (1962)

BURN, J.H. and M.J. RAND:

Action of nicotine on the heart.

Brit. med. J. 1, 137 (1958)

BURN, J.H. and M.J. RAND:

The action of sympathomimetic amines in animals
treated with reserpine.

J. Physiol. (Lond.) 144, 314 (1958)

CARLSSON, A., E. ROSENGREN, A. BERTLER and J. NILSSON:
Effect of reserpine on the metabolism of catechol-
amines.

Psychotropic Drugs, pp. 363 (1957). Amsterdam
Elsevier Publishing Company

CROUT, J.R., A.J. MUSKUS and U. TRENDLENBURG:
Effect of tyramine on isolated guinea-pig atria
in relation to their noradrenaline stores.
Brit. J. Pharmacol. 18, 600 (1962)

EHMER, A., K. JAHR, G. KUSCHINSKY, H. LÜLLMANN, E. MUTSCHLER
und U. WOLLERT:
Über die Herzwirksamkeit einfacher Bisguanylhydrazone.
Arzneimittel-Forsch. 14, 1273 (1964b).

EHMER, A., K. JAHR, G. KUSCHINSKY, H. LÜLLMANN, H. REUTER
und U. WOLLERT:
Über die herzoglykosidartige Wirkung von Progesteron-
bisguanylhydrazon (Progesteronbiguazon).
Naunyn-Schmiedebergs Arch.exp.Path.Pharmak. 248, 521 (1964a)

FLECKENSTEIN, A.:
Über Neuro-Sympathomimetica.
Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 59, 17 (1953)

FLECKENSTEIN, A. und H. BASS:
Zum Mechanismus der Wirkungsverstärkung und Wirkungs-
abschwächung sympathomimetischer Amine durch Cocain
und andere Pharmaka.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak.
220, 154 (1953)

FLECKENSTEIN, A. and J.H. BURN:
The effect of denervation on the action of sympatho-
mimetic amines on the nictitating membrane.
Brit. J. Pharmacol. 8, 69 (1953)

FLECKENSTEIN, A. und D. STÜCKLE:

Zum Mechanismus der Wirkungsverstärkung und Wirkungsabschwächung sympathomimetischer Amine durch Cocain und anderer Pharmaka.

Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. 224, 401 (1955)

FLEMING, W.W. and D.F. HAWKINS:

The actions of Dichloroisoproterenol in the dog heart-lung preparation and the isolated guinea-pig atrium. J. Pharmacol. exp. Ther. 129, 1 (1960)

FURCHGOTT, R.F.:

Receptors for sympathomimetic amines.

Adrenergic mechanisms, pp. 246. Ed.: J.R. Vane, G.E.W. Wostenholme and M. O'Connor, London: J. and A. Churchill Ltd. 1960

GINZEL, K.H. and S.R. KOTTEGODA:

Nicotine-like actions in auricles and blood vessels after denervation.

Brit. J. Pharmacol. 8, 348 (1953)

HALBACH, R., G. KUSCHINSKY, E. MUTSCHLER und U. WOLLERT:

Über einen Unterschied in der Art der Herzwirksamkeit von Mono- und Bisquanylhydrazonen.

Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. 252, 387 (1966)

HOLTZ, P.:

Über die Wirkung von Cholinestern und biogenen Aminen am isolierten Vorhof des Herzens.

Acta Neuroveg. 21, 445 (1960)

HOLTZ, P., W. OSSWALD und K. STOCK:

Die Beeinflussung der Wirkungen sympathomimetischer
Amine durch Cocain und Reserpin.

Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak.
239, 14 (1960)

HUKOVIC, S. und E. MUSCHOLL:

Die Noradrenalin-Abgabe aus dem isolierten Kaninchen-
herzen bei sympathischer Nervenreizung und ihre pharma-
kologische Beeinflussung.

Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak.
244, 81 (1962)

KOCH-WESER, J.:

Direct and beta adrenergic receptor blocking actions
of nethalide on isolated heart muscle.

J. Pharmacol. exp. Therap. 146, 318 (1964)

KOTTEGODA, S.R.:

Stimulation of isolated rabbit auricles by sub-
stances which stimulate ganglia.

Brit. J. Pharmacol. 8, 83 (1953)

KRONEBERG, G., K.H. MEYER, E. SCHRAUFSTÄTTER, S. SCHÜTZ
und K. STOEPEL:

Synthetische Verbindungen mit Digitaliswirkung.
Naturwissenschaften 51, 192 (1964)

KUSCHINSKY, G., H. LÜLLMANN und U. WOLLERT:

Über eine mangelnde Parallelität zwischen Ionen-
pumpenhemmung und Kontraktionskraftsteigerung.

Experientia (Basel) 20, 565 (1964)

KUSCHINSKY, G., H. LÜLLMANN und U. WOLLERT:

Unveröffentlichte Befunde

LINDMAR, R.:

Die Wirkung von 1,1-Dimethyl-4-Phenyl-Piperazinium-Jodid am isolierten Vorhof im Vergleich zur Tyramin- und Nicotinwirkung.

Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmac.

242, 568 (1962)

LINDMAR, R. und E. MUSCHOLL:

Die Wirkung von Cocain, Guanethidin, Reserpin, Hexamethonium, Tetracain und Psicain auf die Noradrenalin-Freisetzung aus dem Herzen.

Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmac.

242, 214 (1961)

LORD, E.:

The use of range in place of standard deviation on the t-test.

Biometrika 34, 41 (1947)

MAXWELL, R.A., H. POVALSKI and A.J. PLUMMER:

A differential effect of reserpine on pressor amine activity and its relationship to other agents producing this effect.

J. Pharmacol. exp. Therap. 125, 178 (1958)

MORAN, N.O. and M.E. PERKINS:

Adrenergic blockade of the mammalian heart by a dichloro analogue of isoproterenol.

J. Pharmacol. exp. Therap. 124, 223 (1958)

MUSCHOLL, E.:

Über den Wirkungsmechanismus von Reserpin.

Klin. Wochr. 37, 217 (1959)

MUSCHOLL, E.:

Zum Wirkungsmechanismus der Neurosympathomimetika.
Vorträge des vierten Freiburger Colloquiums Über
Kreislaufmessungen vom 4. bis 6.4. 1963 in Freiburg
im Breisgau.
Süddeutscher Verlag, München

SCHÜMANN, H.J. und E. WEIGMANN:

Über den Angriffspunkt der indirekten Wirkung sym-
pathicomimetischer Amine.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak.
240, 275 (1960)

SNEDECOR, G.W.:

Statistical methods.
The Iowa State College Press, Ames, Iowa (1950)

TAINTER, M.L. and O.K. CHANG:

The antagonism of the pressor action of tyramine
by cocaine.
J. Pharmacol. exp. Ther. 30, 193 (1927)

TRENDELENBURG, U.:

The action of histamine and 5-hydroxytryptamine on
isolated mammalian atria.
J. Pharmacol. exp. Therap. 130, 450 (1960)

TRENDELENBURG, U.:

Supersensitivity and subsensitivity to sympatho-
mimetic amines.
Pharmacol. Rev. 15, 225 (1963)

TRENDELENBURG, U., A. MUSKUS, W.W. FLEMING and
S. GOMEZ ALONSO DE LA SIERRA:

Modification by reserpine of the action of
sympathomimetic amines in spinal cats; a
classification of sympathomimetic amines.
J. Pharmacol. exp. Therap. 138, 170 (1962)

WEINER, N., P.R. DRASKOCZY and W.R. BURACK:

The ability of tyramine to liberate catecholamines
in vivo.
J. Pharmacol. exp. Therap. 137, 47 (1962)

Lebenslauf

Ich wurde am 16. Januar 1927 in Kirchberg/Sachsen als viertes Kind des Spinnereileiters Paul Halbach und seiner Ehefrau Hermine, geb. Johae, geboren.

Ich besuchte die Volksschule in Kirchberg/Sachsen und darauf die Oberschule für Jungen in Zwickau in Sachsen. Ich konnte die Reifeprüfung erst nach Unterbrechung der Schulstudien durch zweijährigen Kriegsdienst als Flakhelfer und Soldat am 20. Juli 1946 an der Oberschule Mitte Zwickau ablegen.

Von 1947 bis 1951 studierte ich Medizin in Bonn und bestand das Physikum im Oktober 1951.

Von 1952 bis 1954 studierte ich Romanistik und Anglistik in Marburg, Saarbrücken und Berlin.

In den Jahren von 1955 bis 1960 ging ich sprachlich-literarischen und sozialen Interessen durch Auslandsaufenthalte und Tätigkeit in den verschiedensten Zweigen der Wirtschaft nach.

Ich legte im Jahre 1961 am Dolmetscher-Institut in Hamburg die Prüfung für Wirtschaftsdolmetscher ab und bestand das Examen der Pariser Handelskammer. Von 1961 bis 1962 arbeitete ich dann als Auslands-Redakteur bei der Firma Schimmelpfeng in Hamburg.

Von 1963 bis 1966 setzte ich das Medizinstudium zunächst in Kiel und darauf in Mainz fort. An der Universität Mainz bestand ich am 28.7.1966 das Staatsexamen.

